

ATUALIZAÇÃO NEUROCIENTÍFICA DOS MECANISMOS DE AÇÃO DA ACUPUNTURA EM DOR CRÔNICA

Neuroscientific Update on the Mechanisms of Action of Acupuncture in Chronic Pain

Marcus Yu Bin Pai¹ | Bruno Fu Lon Chen² | Hong Jin Pai¹

¹ Médicos assistentes do Grupo de Dor do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

² Acadêmico da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Data de submissão: 07/12/2021 | Data de aprovação: 27/01/2023

RESUMO

A acupuntura é um método de tratamento que surgiu na China Antiga segundo conceitos filosóficos específicos da Medicina Tradicional Chinesa, que tem seus próprios sistemas de diagnóstico e tratamento de doenças. Desde que a acupuntura se disseminou pelo Ocidente, teorias e conceitos surgiram para explicar seus efeitos, incluindo o possível papel de mecanismos fisiológicos. Por exemplo, uma dessas teorias postula que a acupuntura promove o fenômeno da neuromodulação ao aplicar estímulos nos chamados acupontos, que seriam transmitidos pelos sistemas nervosos periférico e central por vastas redes neurais. Uma das aplicações clínicas da acupuntura é o tratamento da dor crônica, embora seus mecanismos de ação não sejam completamente compreendidos. Recentemente, porém, estudos têm contribuído para aprofundar o conhecimento sobre o tema, sugerindo que vias neurais centrais e mecanismos moleculares e humorais estão envolvidos na percepção da dor crônica e em seu tratamento pela acupuntura. Esses estudos sugerem, entre outros mecanismos de ação, possíveis efeitos neuroquímicos nos sistemas nervosos central e periférico, assim como alterações da atividade de áreas somatossensoriais, afetivas e cognitivas do cérebro, observadas em estudos de neuroimagem. Esta revisão tem o objetivo de fornecer uma visão geral sobre os efeitos e mecanismos de ação da acupuntura na dor crônica, com base em evidências neurocientíficas recentes.

Palavras-chave: acupuntura, dor crônica, analgesia.

DOI: 10.5935/2763-602X.20220007

INTRODUÇÃO

A acupuntura é um método de tratamento complementar ou integrativo que surgiu na China Antiga segundo conceitos filosóficos específicos da Medicina Tradicional Chinesa (MTC), que tem seus próprios sistemas de diagnóstico e tratamento de doenças¹. Conforme a acupuntura foi se disseminando pelo mundo ocidental, teorias e ideias foram

surgindo para explicar seus efeitos, com a introdução dos princípios modernos de anatomia e fisiologia e de avanços nos campos da bioquímica e biofísica^{1,2}.

A prática envolve a introdução de agulhas finas em pontos específicos do corpo (acupuntura clássica) ou por meio da aplicação de estímulos elétricos conduzidos pelas agulhas em frequências variáveis (eletroacupuntura)². Ambas as técnicas

têm sido utilizadas cada vez mais como terapia complementar no tratamento de dor³.

A analgesia por acupuntura – que é a principal finalidade para a qual a técnica foi amplamente estudada – representa os efeitos de processos integrativos em diferentes níveis do sistema nervoso, incluindo os sistemas nervosos periférico, central, somático e autonômico⁴. Diversos estudos observaram que a acupuntura exerce

resultados neurobiológicos reproduzíveis em modelos animais⁵⁻⁸. Nos últimos anos, a eletroencefalografia e as técnicas de neuroimagem, como a ressonância magnética funcional (fMRI), têm sido utilizadas no estudo de mecanismos neurais envolvidos nos resultados clínicos da acupuntura^{3,9}. Em paralelo, o interesse pela pesquisa clínica tem crescido nas últimas décadas, assim como vem aumentando a força das evidências quanto à eficácia da acupuntura no tratamento da dor, como resultado de ensaios clínicos randomizados (ECR)¹⁰.

Este estudo apresenta uma revisão integrativa das evidências dos diversos mecanismos de ação da analgesia por acupuntura, incluindo efeitos neurofisiológicos e moleculares. Esta revisão também fornece um breve contexto histórico dessa técnica e apresenta as evidências clínicas da acupuntura no tratamento da dor. Finalmente, apresentamos as principais lacunas de pesquisa identificadas na literatura, visando orientar estudos posteriores, e concluímos com as considerações dos autores acerca do tema. Devido aos métodos heterogêneos empregados nos estudos revisados, esta revisão não buscou realizar uma meta-análise. Em vez disso, pretendemos descrever e discutir a evolução do conhecimento sobre os mecanismos sugeridos para a ação da acupuntura na modulação da dor e analgesia, de acordo com estudos experimentais.

BREVE HISTÓRIA DA ACUPUNTURA

O desenvolvimento da acupuntura remonta a ao menos alguns milhares de anos atrás. A teoria e a prática da acupuntura têm origem na China Antiga e, gradualmente, a técnica se tornou um dos tratamentos padrão na MTC, assim como massagens, dietas, ervas, e moxibustão^{2,11,12}. Acredita-se que os pontos específicos em que as agulhas são aplicadas – os chamados acupontos – estão distribuídos ao longo do corpo e podem ser perfurados por uma agulha ou aquecidos pela queima da erva *Artemisia vulgaris* (mais conhecida como moxa, erva queimada em uma técnica conhecida como moxabustão). Eles também podem ser estimulados por meio de ventosas, pressão (acupressão), estímulo elétrico (eletroacupuntura) e, mais recentemente, laser¹.

A MTC entende a fisiologia humana e a saúde mental por meio dos conceitos de Qi (energia vital), correlacionando-o com

os processos físicos e mentais e também com os estados emocionais. As doenças apareceriam como consequência de uma interferência na circulação do Qi, que normalmente flui por meio de canais de energia chamados meridianos. Eles formam um sistema semelhante a uma rede que conecta diferentes partes do corpo e que garante a circulação do Qi¹. A medicina chinesa relaciona cada meridiano a uma função mental, física ou emocional, e acredita-se que a acupuntura restaura a integridade desses elementos. Contudo, apesar dessas crenças terem guiado a prática da acupuntura ao longo de milhares de anos, não há, atualmente, nenhuma evidência científica que apoie a existência desses fundamentos, sendo que as pesquisas não foram capazes de encontrar nenhum embasamento nos conhecimentos médicos atuais¹³.

De qualquer forma, nas últimas décadas, a acupuntura se popularizou principalmente pelo seu efeito de alívio da dor aguda ou crônica de várias origens, sendo essa uma razão que despertou o atual interesse na pesquisa sobre os mecanismos por trás desse efeito analgésico¹⁴. A respeito disso, a pesquisa em acupuntura pode ser importante não só para desvendar os fenômenos associados aos seus mecanismos de ação, mas também para explorar novos rumos da fisiologia humana que podem não ter sido sistematicamente estudados ainda.

EVOLUÇÃO DA PESQUISA BÁSICA EM ACUPUNTURA

Diversos questionamentos acerca dos mecanismos que medeiam a analgesia por acupuntura surgiram nas últimas décadas, especialmente sobre os envolvidos na dor crônica. Estudos iniciais, especialmente em modelos animais, sugeriram o envolvimento de opioides endógenos no sistema nervoso, inibição autonômica, reflexos axonais e medulares, e liberação de mediadores e neurotransmissores não-opioides, como glutamato, serotonina e adenosina^{4,15}. Porém, posteriormente, foi reportado que outros hormônios, como a colecistocinina (CCK), e mediadores imunes, por exemplo, citocinas inflamatórias, também parecem contribuir para a mediação da analgesia por acupuntura. No caso destas últimas, provocam a ativação ou inibição de vias de transdução de sinal nas células sobre as quais agem, modulan-

do cascatas de proteínas-quinase ativadas por mitógenos (p38, ERK1/2, JNK). Mais recentemente, experimentos quanto aos efeitos anti-hiperalgesia da acupuntura têm avaliado o controle da dor inflamatória via inibição dos receptores NMDA e AMPA, ativação neuroglial e controle inibitório nocivo difuso (DNIC)^{4,12,15}.

Nos últimos anos, com o advento da fMRI e da tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT), a possível modulação da atividade cerebral e das vias da dor pela acupuntura tem atraído atenção da comunidade científica^{9,12,16}. Esses novos estudos avaliam o estado de repouso do cérebro, comparando-o com o padrão de atividade cerebral após a realização da acupuntura e da eletroacupuntura para estímulos dolorosos. A técnica permite identificar os efeitos neuromodulatórios da acupuntura no cérebro, que incluem a desativação da chamada *default mode network* e a modulação de regiões ligadas ao processamento afetivo e de dor e à memória¹⁷.

Portanto, esta revisão divide os conhecimentos atuais levantados acerca dos principais mecanismos envolvidos na analgesia por acupuntura em dois grandes tipos: neurais (ação direta sobre o tecido nervoso) e humorais/moleculares.

REVISÃO DAS EVIDÊNCIAS SOBRE OS MECANISMOS DA ANALGESIA ASSOCIADA À ACUPUNTURA

Métodos

Uma revisão integrativa da literatura foi realizada por meio de buscas bibliográficas nos bancos de dados MEDLINE/PubMed, Latin American and Caribbean Health Sciences (LILACS) e EMBASE, incluindo estudos publicados no período de 2000 a 2021. As buscas foram realizadas em março e abril de 2021 e foram limitadas a artigos de texto completo publicados em inglês em periódicos revisados por pares. Os descritores de saúde e os Medical Subject Headings (MeSH) foram usados para responder à pergunta: “Quais os possíveis mecanismos da acupuntura para tratamento de dor crônica?”, utilizando as palavras-chave “analgesia”, “dor”, “mecanismos” e “acupuntura”, com a adição do operador booleano AND. Foi realizada uma análise descritiva dos artigos.

A análise dos estudos foi realizada de maneira descritiva com o objetivo de responder à pergunta de pesquisa, levando

em conta aspectos éticos, respeitando a autoria das ideias, conceitos e definições presentes nos artigos incluídos. Os títulos e resumos dos artigos foram inicialmente avaliados para refinar a amostra, destacando aqueles que abordaram a pergunta proposta por essa revisão. Posteriormente, cada publicação selecionada foi lida de forma detalhada, fornecendo elementos para discutir a neurofisiologia e os possíveis mecanismos de ação do tratamento, com enfoque na identificação de aspectos relevantes que foram replicados e/ou destacados na literatura. Em seguida, os artigos foram organizados para coletar dados para a realização da revisão integrativa.

Mecanismos neurais em acupuntura

Os efeitos que a estimulação por acupuntura causa diretamente no sistema nervoso parecem ser variados, e diversos mecanismos neurais parecem mediar suas propriedades analgésicas. Estudos sugerem que a acupuntura age sobre diversas áreas, que incluem os sistemas nervosos autônomo, somático, periférico e central (SNC)^{15,17}. Além disso, também há indícios de que os efeitos da acupuntura provavelmente englobam extensas redes neurais associadas ao processamento afetivo, cognitivo e somatossensorial⁹. Ademais, demonstrou-se que o efeito da acupuntura no sistema nervoso pode continuar mesmo depois que a agulha é removida, o que indica que o procedimento pode ter uma ação de longo prazo¹⁶.

As vias neurais relacionadas à analgesia por acupuntura parecem estar entrelaçadas com as vias envolvidas em transmitir e detectar dor⁴. Ademais, já foi observado que a acupuntura não age apenas em vias responsáveis pela dor somática, mas também naquelas implicadas em outros tipos de dor, como a visceral, a inflamatória, e a dor oncológica^{18,19}. Estudos também sugerem que a acupuntura pode atenuar a sensibilização à dor central, que é frequentemente observada em estados de hiperalgesia ou alodinia^{20,21}. Uma possível explicação para tamanha variedade de mecanismos neurais se baseia na premissa de que os efeitos da acupuntura podem variar de acordo com parâmetros da estimulação, como sua profundidade (dermatomo, miótomo, esclerótomo, neurótomo), sua intensidade (fraca, média, forte, elétrica), e a região anatômica estimulada (ponto motor, ponto-gatilho, ponto dolo-

roso, ponto pele, ponto reflexo)¹⁵.

Efeitos da acupuntura clássica em vias sensoriais (aférentes)

Apesar de estudos iniciais indicarem que a acupuntura estimula os nervos aferentes primários de forma seletiva, pesquisas recentes revelaram que ela pode estimular fibras aferentes tanto mielinizadas como não mielinizadas, que innervam a pele e músculos^{22,23}. Além disso, foi demonstrado que a inserção da agulha de acupuntura estimula todos os quatro tipos de fibras aferentes somáticas: Grupo 1 (tipo Aα), Grupo 2 (tipo Aβ), Grupo 3 (tipo Aδ), e Grupo 4 (tipo C)²⁴. Entretanto, os efeitos analgésicos parecem ser mediados primariamente pelas fibras pertencentes aos Grupos 2, 3 e 4 (Aβ, Aδ, e C)²⁵.

Ademais, estudos sugerem que a estimulação da acupuntura sobre as vias aferentes somáticas produz efeitos perceptíveis em três dimensões: 1) inibição dos inputs nociceptivos resultando em analgesia, o que poderia justificar, desse modo, a utilização clínica da acupuntura em síndromes dolorosas; 2) regulação da função visceral via arco reflexo composto por vias aferentes somáticas e vias eferentes viscerais autônomas, também conhecidas como reflexos somático-autônomos, que poderiam justificar a utiliza-

ção clínica da acupuntura em distúrbios viscerais não-dolorosos; e 3) diminuição do tônus dos músculos esqueléticos, determinado pelo reflexo somático motor, justificando, portanto, a utilização clínica da acupuntura em condições em que ocorre hipertonía muscular sustentada²⁴.

Modulação do processamento dos sinais aferentes da dor na medula espinhal induzida pela acupuntura

Estudos sugerem que os neurônios multireceptivos da medula espinhal, especialmente aqueles encontrados no corno dorsal (coluna posterior; lâminas I-VI) e no gânglio da raiz dorsal, têm papel essencial na analgesia por acupuntura^{18,20,26-28}. Além disso, a modulação de várias vias moleculares envolvidas no processamento da dor na medula espinhal tem sido associada à analgesia por acupuntura em modelos de dor (Quadro 1). Particularmente, embora a modulação do sistema opioide continue sendo o mecanismo mais amplamente associado à ação da acupuntura no nível espinhal, o papel de diversos outros mecanismos moleculares incluindo outros neurotransmissores e proteínas-quinase tem sido reportado recentemente^{3,19,29}. Esses mecanismos moleculares são elencados no Quadro 1 e serão discutidos a seguir.

QUADRO 1. Mecanismos propostos para os efeitos analgésicos da acupuntura com alvo na medula espinhal

MECANISMO	TIPO DE DOR
BDNF ¹⁹	Inflamatória, neuropática
Gene C-FOS ³	Visceral
CCK-8 ^{4,15}	Inflamatória
Dopamina ^{3,4}	Inflamatória
Gene EPHB3, EPHB6 e Efrina-B ²⁷	Neuropática
GABA ^{13,18}	Inflamatória, neuropática
GDNF ¹⁵	Neuropática
Células gliais ¹⁵	Inflamatória, neuropática
Receptores glutamatérgicos do tipo NMDA ^{3,15,44}	Visceral, inflamatória
Nociceptina / Orfanina FQ ⁴	Inflamatória
Noradrenalina ⁴	Inflamatória, neuropática
p38 MAPK ^{3,15}	Visceral, inflamatória, neuropática
Serotonina ^{3,4}	Visceral, inflamatória, neuropática
Substância P ^{3,15}	Inflamatória, neuropática
Receptores opióides μ, δ e κ ⁴	Visceral, inflamatória, neuropática, oncológica

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; CCK-8: colecistoquinina octapeptídeo-8; EPHB: receptor de efrina tipo B; GABA: ácido gama-aminobutírico; GDNF: fator neurotrófico derivado da linha de células gliais; p38 MAPK: proteína quinase associada ao mitógeno p38

Mecanismos de analgesia por acupuntura relacionados ao tronco encefálico

Os núcleos do tronco encefálico e suas vias ascendentes têm sido cada vez mais associados à dor crônica. Por exemplo, alterações na atividade nervosa no bulbo rostral ventromedial e no complexo trigeminocervical têm sido implicadas na enxaqueca e podem ser atenuadas pela acupuntura, um efeito que se atribui, segundo sugerido por alguns estudos, ao peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP)³⁰. De maneira similar, o núcleo grácil da coluna dorsal no tronco encefálico tem sido implicado em estados de dor crônica, e o óxido nítrico tem sido sugerido como o mecanismo molecular-chave²⁸. Além do mais, os neurônios na substância cinzenta periaquedutal (PAG) dorsal no mesencéfalo têm sido associados à analgesia por acupuntura e parecem ser modulados principalmente por opioides e pela CCK-8^{18,28}. Ainda, a formação reticular e outros núcleos do tronco encefálico envolvidos nas vias da dor, descritas a seguir, têm um papel significativo em mediar a analgesia por acupuntura³¹.

Mecanismos da analgesia por acupuntura relacionados ao diencefalo

Os alvos da analgesia por acupuntura no diencefalo incluem o hipotálamo posterior e anterior, além dos núcleos centromedianos do tálamo, que se conectam às regiões corticais envolvidas na discriminação e percepção da dor, desempenhando um papel integrativo^{4,28,32}. Além disso, o efeito sugerido da acupuntura nos núcleos talâmicos, como o núcleo parafascicular e o núcleo central lateral, já havia sido descrito há mais de 50 anos³². Esse efeito sobre o tálamo foi encontrado também em um estudo recente com fMRI, que sugeriu uma participação dos núcleos talâmicos na habituação observada após estimulação por acupuntura repetida e prolongada³³. Outro estudo com uso de PET/CT apontou a participação do hipotálamo como mediador da analgesia por acupuntura³⁴.

Vias descendentes de inibição da dor: reguladores centrais da Analgesia por acupuntura

Um dos métodos utilizados para explicar os mecanismos neurais da acupuntura os classifica como locais, segmentares (distais), e gerais ou de corpo inteiro³⁵. De acordo com esse modelo, as vias des-

cendentes de inibição da dor – localizadas predominantemente no bulbo e no mesencéfalo – parecem ser as principais reguladoras da dor crônica, da hiperexcitabilidade central à dor e da analgesia por acupuntura. Uma variedade de neurotransmissores parece estar envolvida nessas vias, incluindo acetilcolina, ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina, opioides, dopamina, e norepinefrina^{20,35-40}.

Desde os anos 1970, diversos núcleos relacionados às vias da dor têm sido associados à analgesia por acupuntura^{20,38-40}. Aqueles que compõem as vias descendentes mais fortemente associadas à analgesia por acupuntura estão elencados no Quadro 2. Mais recentemente, encontrou-se na PAG a expressão do receptor P2X3, que se acredita sofrer um efeito modulatório pela eletroacupuntura, levando aos seus efeitos analgésicos na dor neuropática³⁶. Além disso, estudos sugeriram que o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) esteja envolvido no efeito da acupuntura sobre a PAG e sobre o bulbo rostral ventromedial, provavelmente levando ao aumento da sensibilização central à dor²⁰.

QUADRO 2. Núcleos das vias descendentes da dor implicados na analgesia de acupuntura

Núcleo arqueado posterior^{27,28}

Núcleo hipotalâmico ventromedial^{27,28}

Locus ceruleus¹³

Substância cinzenta periaquedutal³

Núcleo magno da rafe^{27,28,30}

Núcleo paragigantocelular²⁷

Núcleo reticular gigantocelular²⁷

Bulbo rostral ventromedial^{3,27,28}

Núcleo do trato solitário^{3,28}

Córtex cingulado anterior^{3,28}

Mecanismos da acupuntura relacionados ao controle inibitório nocivo difuso

Por muitas décadas, acreditou-se que a acupuntura em si fosse um estímulo nocivo que produzisse dor, o que, por sua vez, ativaria um mecanismo denominado DNIC por meio das fibras aferentes tipo

Aδ e C4. Esses mecanismos são possivelmente regulados pelos neurônios excitatórios-inibitórios do núcleo da rafe, e podem ser afetados pelas vias descendentes da dor^{4,40,41}. A acupuntura extrasegmentar (que consiste na inserção de agulhas em locais distantes do sítio de origem da dor) poderia ter esse tipo de efeito inibitório difuso, provocando uma analgesia à distância⁴¹. Em modelos animais, o DNIC de curta duração pode ser observado por meio da estimulação elétrica de forte intensidade dos acupontos^{42,43}. No entanto, um estudo recente, realizado com voluntários saudáveis, não foi capaz de reproduzir esse efeito utilizando estimulação de fraca intensidade. Mesmo assim, os autores notaram que isso não descarta a possibilidade de que a acupuntura é capaz de provocar esse efeito em um cenário de dor crônica ou de estimulação de forte intensidade⁴². Outros autores sugeriram também que uma intensidade adequada de estimulação para cada paciente pode ser necessária para que esse efeito se manifeste completamente⁴³.

Estudos de neuroimagem e os mecanismos cerebrais da analgesia por acupuntura

Estudos com neuroimagem revelaram que o processamento e a regulação da dor são funções complexas que envolvem diversas áreas distintas do cérebro. A sensação de dor parece ser mediada por várias redes neurais integradas e difusas envolvendo áreas somatossensoriais (S1, S2 e tálamo), afetivas (hipocampo e amígdala) e cognitivas (córtex cingulado e insular)^{44,45}. Além do mais, um alto grau de plasticidade anormal foi observado em redes neurais cerebrais, durante estados de dor⁴⁵⁻⁴⁷.

Em relação aos mecanismos cerebrais da acupuntura na dor crônica, achados interessantes foram reportados por estudos de neuroimagem^{9,16,48,49}. Uma revisão sistemática e metanálise sobre estudos que utilizaram fMRI revelou que a acupuntura estimulou vastas redes cerebrais incluindo áreas envolvidas no processamento somatossensorial, afetivo e cognitivo⁹. Outra revisão sistemática a respeito de diversas técnicas de neuroimagem reportou que a acupuntura pode reverter a plasticidade neural anormal associada à dor crônica e restaurar a plasticidade normal, consequentemente melhorando os sintomas clínicos⁴⁸. Ademais, a acupuntura pode

induzir diversas outras respostas neurais, tais como melhoras na eficiência e na conectividade de redes neurais, ativação de áreas específicas, assim como mudanças temporais, afetando as áreas somatossensoriais, afetivas e cognitivas do cérebro. Ainda, alterações nos níveis de oxigenação do sangue em regiões críticas do cérebro, incluindo o sistema límbico, tronco encefálico, e várias áreas do cerebelo também foram observadas com a estimulação por acupuntura⁴⁹.

MECANISMOS HUMORAIS E MOLECULARES DA ANALGESIA POR ACUPUNTURA

Recentemente, estudos sugeriram que a acupuntura com agulhas pode afetar a rede regulatória neuroendócrina-imune do corpo por via de mecanismos moleculares e humorais compartilhados entre os dois sistemas, incluindo os neuropeptídeos e neurotransmissores, e também as citocinas e hormônios^{4,50}.

Além de evidências sugerindo que a acupuntura possa modular diretamente a secreção desses mediadores pela estimulação do sistema nervoso, estudos também sugerem que a técnica pode modular indiretamente a produção de diversas citocinas e hormônios por meio de, respectivamente, vias de inflamação relacionadas à lesão local nos acupontos e secreção de hormônios liberadores pelo hipotálamo^{50,51}. De maneira consistente, estudos propuseram ainda que os mecanismos humorais da acupuntura podem ser responsáveis em grande parte pelos benefícios terapêuticos em casos de dor inflamatória, visceral, e oncológica, e o uso da acupuntura pode também aliviar outros sintomas associados, como ansiedade ou depressão^{19,52-54}.

Diversas teorias também discutem os efeitos da manipulação do tecido conjuntivo pela agulha de acupuntura, sugerindo que esse seria um fator importante para a ativação dos mecanismos humorais via mecanotransdução. Isso poderia ser especialmente importante considerando que se acredita que os acupontos se localizam em áreas anatômicas ricas em tecido conjuntivo frouxo e fásia intermuscular⁵⁵. Para investigar essa hipótese, um estudo analisou a ativação de mastócitos após a estimulação mecânica de nervos periféricos, revelando que essas células liberam adenosina trifosfato (ATP) após

a estimulação⁵⁶. Da mesma forma, a resposta de fibroblastos estimulados mecanicamente também tem sido estudada, revelando que o citoesqueleto dessas células responde à estimulação pela agulha de acupuntura^{56,57}.

Papel da atividade dos peptídeos opioides endógenos na analgesia por acupuntura

A secreção central e periférica dos peptídeos opioides endógenos (β -endorfina, encefalina, e endomorfina-1 via estimulação dos receptores opioides- δ e μ , e dinorfina via estimulação do receptor opioide- κ), é o mecanismo molecular mais bem estabelecido que se acredita mediar a analgesia por acupuntura^{4,58,59}. Desde os anos 1970, tem-se demonstrado que a modulação da dor crônica induzida pela acupuntura seja mediada pela ação de neurotransmissores opioides em diversos pontos de várias vias nervosas periféricas, espinhais e supraespinhais, em modelos de dor inflamatória, oncológica, neuropática e visceral^{4,18,59}.

De todos os opioides endógenos, acredita-se que a β -endorfina seja o peptídeo predominante na analgesia por acupuntura, enquanto as encefalinas parecem ser responsáveis por outros efeitos, como ansiolítico e antidepressivo^{31,59}. A estimulação por acupuntura pode também induzir aumentos a curto e a longo prazos dos potenciais de ligação dos receptores opioide- μ nas regiões cerebrais que processam a dor, como o córtex cingulado, núcleo caudado, e tálamo⁶⁰.

As características da estimulação do sistema opioide, como os perfis de liberação de peptídeos opioides endógenos e de ativação de receptor, podem depender da intensidade do estímulo provocado pela acupuntura^{4,61}. Recentemente, o conhecimento crescente acerca dos efeitos da acupuntura sobre os opioides endógenos tem resultado em estudos sobre seus possíveis efeitos sobre o consumo de opioides exógenos, incluindo cenários clínicos como analgesia e adição a essas substâncias. Um achado interessante reportado por um desses estudos foi a redução da necessidade de utilizar opioides exógenos na síndrome da dor crônica após estimulação da liberação de opioides endógenos pela acupuntura⁶². Além disso, a acupuntura apresentou benefícios potenciais em alguns casos de adição a opioides⁶³.

Papel das monoaminas (serotonina, dopamina e noradrenalina) na analgesia por acupuntura

Diversos experimentos indicam que as monoaminas parecem estar envolvidas no efeito analgésico da acupuntura^{64,65}. Por exemplo, há evidências de que a acupuntura regula a atividade dos sistemas de neurotransmissão serotoninérgica e dopaminérgica no sistema nervoso central^{4,59,66}. Diversos receptores de serotonina, tais como 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₇, parecem estar relacionados aos efeitos analgésicos da acupuntura, agindo predominantemente por meio das vias descendentes de inibição da dor no núcleo magno da rafe e no corno dorsal da medula espinhal⁶⁷⁻⁷⁰. Da mesma forma, a atividade da acupuntura sobre estruturas periféricas e corticais também pode contribuir para os efeitos analgésicos mediados por serotonina^{4,58,67}. Além dos efeitos sobre a transmissão serotoninérgica, observou-se que a acupuntura também parece provocar um aumento da atividade dopaminérgica via receptores D₁ e D₂ no núcleo *accumbens*, associado a seus efeitos analgésicos^{4,71,72}.

Apesar de o papel da noradrenalina na analgesia por acupuntura já ser conhecido há muito tempo, especialmente quanto à atividade dos neurônios do *locus coeruleus* e à estimulação de vias descendentes de inibição da dor⁷³, o mecanismo exato ainda não é totalmente compreendido. Tanto o aumento como a diminuição da atividade noradrenérgica após a acupuntura já foram relatados^{4,74}. Estudos também mostraram que o receptor adrenérgico α 2A pode mediar o efeito analgésico da acupuntura em casos de dor inflamatória⁷⁵, porém seus níveis de expressão no cérebro e na medula espinhal, após a eletroacupuntura, variam⁷⁶.

Mecanismos da acupuntura relacionados à inibição de ativação microglial

A manutenção da homeostase neuronal é considerada um mecanismo fundamental da acupuntura⁴. Ademais, há evidências crescentes de que a acupuntura atenua a dor neuropática provocada por lesão de nervo periférico. No sistema nervoso central, as células da glia – microglia, astrócitos e oligodendrócitos (no sistema nervoso periférico, apenas células de Schwann) – circundam os neurônios e podem regular e manter sua homeos-

tase e função celular, além de participar das respostas após lesões agudas e crônicas^{25,27}. Por conta disso, grande interesse tem surgido quanto ao possível papel dessas células nos efeitos analgésicos da acupuntura.

Assim, estudos mostraram que a microglia e os astrócitos no corno dorsal espinhal estão envolvidos na manutenção e surgimento da dor patológica pela liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, além de outras substâncias e fatores que controlam a sinalização da dor, como glutamato e CGRP3. A inibição da microglia em ratos se associa a uma atenuação da alodinia mecânica induzida por inflamação e a um aumento dos efeitos analgésicos da eletroacupuntura⁷⁷.

Mecanismos humorais e moleculares da analgesia por eletroacupuntura

A eletroacupuntura tem sido a modalidade preferida por estudos que investigam os efeitos da acupuntura sobre a dor crônica devido às suas vantagens conhecidas, que incluem a possibilidade de padronizar e controlar a frequência do estímulo, a voltagem, e a forma de onda⁷⁸. Muitos desses estudos sugerem que diversos neurotransmissores e seus receptores, por exemplo opioides endógenos (μ , δ , e κ), noradrenalina (α_2), serotonina (5-HT₁ e 5-HT₃), acetilcolina (M1), glutamato (NMDA) e GABA (GABA_A e GABA_B), têm um papel de mediadores desse efeito analgésico. Acredita-se que esses neurotransmissores ajam nos tratos anterolaterais da medula espinhal e nas vias descendentes de inibição da dor^{79,80}. A liberação de citocinas por astrócitos em ratos, assim como de outras moléculas tal qual a adenosina, foi sugerida como mais um mecanismo envolvido na analgesia por eletroacupuntura^{81,82}.

Além disso, foi observado que diferenças na frequência do estímulo elétrico afetam os efeitos analgésicos da eletroacupuntura e seus mecanismos, como o perfil de ativação do sistema opioide. Por exemplo, foi sugerido que a eletroacupuntura de baixa frequência estimula tanto os receptores opioides- μ e - δ , como as vias serotoninérgicas, enquanto a acupuntura de alta frequência estimula os receptores opioides- κ ⁷⁸.

Estudos recentes mostraram, ainda, que a eletroacupuntura pode ter um papel na modulação da rede de sinalização do

sistema endocanabinóide, regulando inúmeros processos fisiológicos e cognitivos. Um dos achados foi a ativação dos receptores canabinóides 1 (CB1) na área ventrolateral da PAG, o que parece ser essencial para o efeito antinociceptivo central da eletroacupuntura. A ativação dos receptores canabinóides 2 (CB2) na periferia, por sua vez, parece se relacionar a seus efeitos antiinflamatórios. A ativação de ambos CB1 e CB2, portanto, aliviaria as respostas comportamentais às dores inflamatória e neuropática⁸³. Ainda, outros estudos em ratos demonstraram um aumento nos níveis de endocanabinóides AEA e 2-AG no cérebro após a eletroacupuntura⁸⁴.

LACUNAS DE PESQUISA

Nos últimos anos, as novas evidências têm sido reportadas por grandes ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas demonstrando bons resultados qualitativos e quantitativos em pacientes que recebem acupuntura⁸⁵. Por outro lado, alguns estudos recentes de alta qualidade comparando a acupuntura com a acupuntura simulada (sham) encontraram pequenas diferenças nos desfechos clínicos^{86,87}.

Apesar dos avanços recentes, ainda existe uma lacuna significativa na pesquisa em acupuntura, especialmente quanto à tradução de evidências experimentais para a prática clínica³. Da mesma forma, existem vários desafios metodológicos e grandes inconsistências na pesquisa clínica em acupuntura para a dor, a começar pela própria condição clínica estudada, que é ampla e complexa. Outros desafios metodológicos incluem dificuldades para garantir um cegamento adequado e para definir o melhor desenho de ensaios clínicos. Por exemplo, ainda não há consenso quanto ao melhor comparador para a acupuntura, por exemplo, nenhum tratamento, atribuição de lista de espera, tratamento farmacológico e acupuntura simulada, ao tempo ideal de seguimento, e aos desfechos clinicamente mais relevantes⁸⁶. A isso, soma-se a falta de padronização dos protocolos de tratamento, que diferem tanto em ensaios clínicos randomizados quanto na prática clínica, pois o método diagnóstico da MTC é complexo e individualizado^{88,89}. Isso pode incluir variabilidade nos locais dos pontos de acupuntura, bem como diferenças na seleção de pontos (abordagem de ponto fixo ou variável) e na duração, frequência

e intensidade da acupuntura ou da eletroacupuntura. Como resultado, a técnica varia entre os profissionais, o que torna a replicação mais difícil e desafiadora⁹⁰.

Ademais, apesar dos possíveis mecanismos analgésicos que têm sido atribuídos à acupuntura, ainda não foi esclarecido qual seria o principal alvo da técnica: transmissão, percepção ou modulação da dor. Múltiplos mecanismos provavelmente ocorrem, com vários efeitos sobrepostos, resultando em uma complexidade que traz desafios adicionais à pesquisa em acupuntura. Isolar diferentes mecanismos também é desafiador, especialmente levando-se em conta que o uso de agulhamento simulado ou mínimo na pesquisa clínica é controverso, pois mesmo um estímulo sensorial superficial e mínimo pode ser suficiente para ativar algumas das mesmas vias neurais que se supõem mediar o efeito analgésico da acupuntura. Como resultado, a acupuntura sham não poderia ser considerada totalmente inerte fisiologicamente, como é o caso de uma pílula de placebo tradicional⁹¹.

Além disso, pesquisas recentes demonstraram que a analgesia da acupuntura provavelmente se deve, em parte, a processos integrativos em diferentes níveis dos sistemas nervosos periférico e central. Assim, o conceito de neuromodulação, que também se associa a uma ampla gama de vias inflamatórias celulares e moleculares, pode ter um papel central na analgesia da acupuntura e deve, por isso, ser investigado mais detalhadamente. Por fim, grande parte do conhecimento atual sobre os possíveis mecanismos da analgesia da acupuntura resulta de estudos que utilizaram modelos animais, que são de difícil tradução para o cenário clínico. Não obstante, a despeito das lacunas significativas que permanecem quanto à aplicabilidade em humanos do que é observado em experimentos pré-clínicos, a analgesia por acupuntura é uma estratégia promissora para vários distúrbios dolorosos. Portanto, o principal objetivo de pesquisas prospectivas futuras deve ser traduzir os achados de estudos mecanicistas para aplicações clínicas.

CONCLUSÃO

Apesar de a acupuntura já ser usada na MTC para o tratamento da dor por milhares de anos e, em seguida, ter obtido uma popularidade expressiva na prática

médica ao redor do mundo, nas últimas décadas tem havido um forte ímpeto em direção ao estudo dos mecanismos neurobiológicos envolvidos nos efeitos analgésicos da técnica. Entender esses mecanismos é crucial para a aceitação geral e para a consolidação da acupuntura no tratamento da dor crônica.

A despeito dos grandes progressos na metodologia utilizada na pesquisa da acupuntura, os mecanismos de seu efeito analgésico ainda não são totalmente compreendidos. Baseada nos mais recentes achados reportados na literatura, nossa revisão sugere dois tipos de mecanismos possivelmente associados a esses efeitos: neurais e humorais/moleculares. O primeiro inclui a inibição das vias sensoriais da dor (visando principalmente as fibras aferentes A β , A δ , e C); a modulação do processamento dos sinais da dor na medula espinhal (nas colunas de substância cinzenta posteriores e tratos anterolaterais); a alteração do processamento da dor ao nível do tronco encefálico, do diencéfalo (núcleos hipotalâmicos e talâmicos) e do córtex cerebral (áreas cognitivas, afetivas e somatossensoriais); e a ativação das vias descendentes de inibição da dor e do DNIC. Alterações da conectividade e da atividade cerebral foram observadas em estudos com neuroimagem, que permitiram identificar possíveis efeitos da acupuntura sobre o cérebro. Os mecanismos humorais e moleculares, por sua vez, envolvem a modulação do sistema opioide endógeno e de vários outros neurotransmissores e seus receptores, incluindo monoaminas e neuropeptídeos envolvidos no processamento da dor. No nível celular, a ativação da microglia também parece estar envolvida. Esses mecanismos neurobiológicos provavelmente ocorrem nos efeitos da acupuntura sobre diferentes tipos de dor, como somática, visceral, oncológica e inflamatória, e muito possivelmente são concomitantes.

Assim como em outros modelos de dor, a maior parte do conhecimento em relação à analgesia por acupuntura vem de experimentos em modelos animais, nos quais os efeitos e mecanismos descritos podem não ser aplicáveis a humanos. Lacunas de pesquisa importantes, incluindo diferenças nas técnicas de acupuntura e no desenho dos estudos, assim como outras questões referentes à metodologia de pesquisa na área, que ainda

não são consensuais, devem ser discutidas e abordadas. Futuros estudos sobre os mecanismos da acupuntura devem considerar essas questões para que seja possível traduzir a maior parte desses achados de pesquisa básica e pré-clínica em aplicações clínicas relevantes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores não têm nenhum conflito de interesses a declarar.

FONTE DE FINANCIAMENTO

Esta pesquisa não recebeu financiamento externo.

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Grupo de Dor - Departamento de Neurologia - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255
CEP: 05403-000 – São Paulo, SP.

Autor correspondente:
Dr. Marcus Yu Bin Pai
marcuspai@usp.br

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] White A, Editorial Board of Acupuncture in Medicine. Western medical acupuncture: a definition. *Acupunct Med*. 2009; 27(1):33-35.
- [2] White A, Ernst E. A brief history of acupuncture. *Rheumatology (Oxford)*. 2004; 43(5):662-663.
- [3] Cheng KJ. Neurobiological mechanisms of acupuncture for some common illnesses: a clinician's perspective. *J Acupunct Meridian Stud*. 2014; 7(3):105-114.
- [4] Chen T, Zhang WW, Chu YX, Wang YQ. Acupuncture for pain management: molecular mechanisms of action. *Am J Chin Med*. 2020; 48(4):793-811.
- [5] Moré AO, Harris RE, Napadow V, Taylor-Swanson L, Wayne PM, Witt CM *et al*. Acupuncture Research in Animal Models: Rationale, Needling Methods and the Urgent Need for a Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture—Standards for Reporting Interventions in Acupuncture Using Animal Models Adaptation. *J Altern Complement Med*. 2021; 27(3):193-197.
- [6] Yu ML, Qian JJ, Fu SP, Chen JY, Zheng YW, Lu ZG *et al*. Acupuncture for Cancer-Induced Bone Pain in Animal Models: A Systemic Review and

Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; 2020:5606823.

[7] Park S, Lee JH, Yang EJ. Effects of acupuncture on Alzheimer's disease in animal-based research. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017:6512520.

[8] Fan XL, Yu ML, Fu SP, Zhuang Y, Lu SF. Effectiveness of acupuncture in treatment of simple obesity in animal models: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:5459326.

[9] Huang W, Pach D, Napadow V, Park K, Long X, Neumann J *et al*. Characterizing acupuncture stimuli using brain imaging with fMRI—a systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One*. 2012; 7(4):e32960.

[10] Hammerschlag R, Milley R, Colbert A, Weih J, Yohalem-Ilisley B, Mist S *et al*. Randomized controlled trials of acupuncture (1997–2007): an assessment of reporting quality with a CONSORT-and STRICTA-based instrument. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011:183910.

[11] Wu JN. A short history of acupuncture. *J Altern Complement Med*. 1996; 2(1):19-21.

[12] Zhuang Y, Xing JJ, Li J, Zeng BY, Liang FR. History of acupuncture research. *Int Rev Neurobiol*. 2013; 111:1-23.

[13] Sierpina VS, Frenkel MA. Acupuncture: a clinical review. *South Med J*. 2005; 98(3):330-337.

[14] Vickers AJ, Vertosick EA, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, Sherman KJ *et al*. Acupuncture for chronic pain: update of an individual patient data meta-analysis. *J Pain*. 2018; 19(5):455-474.

[15] Leung L. Neurophysiological basis of acupuncture-induced analgesia—an updated review. *J Acupunct Meridian Stud*. 2012; 5(6):261-270.

[16] Bai L, Tian J, Zhong C, Xue T, You Y, Liu Z. Acupuncture modulates temporal neural responses in wide brain networks: evidence from fMRI study. *Mol Pain*. 2010; 6:73.

[17] Napadow V, Ahn A, Longhurst J, Lao L, Stener-Victorin E, Harris R *et al*. The status and future of acupuncture mechanism research. *J Altern Complement Med*. 2008; 14(7):861-869.

[18] Zhang R, Lao L, Ren K, Berman BM. Mechanisms of acupuncture-electroacupuncture on persistent pain. *Anesthesiology*. 2014; 120(2):482-503.

[19] Lee IS, Cheon S, Park JY. Central and Peripheral Mechanism of Acupuncture Analgesia on Visceral Pain: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:1304152.

[20] Lai HC, Lin YW, Hsieh CL. Acupuncture-Analgesia-Mediated Alleviation of Central Sensitization. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019; 2019:6173412.

[21] Zhao L, Liu L, Xu X, Qu Z, Zhu Y, Li Z *et*

- al. Electroacupuncture Inhibits Hyperalgesia by Alleviating Inflammatory Factors in a Rat Model of Migraine. *J Pain Res.* 2020; 13:75-86.
- [22] Tsuruoka M, Yamakami Y. Suppression of the tail flick reflex by electroacupuncture delivered at the intra- and extrasegmental needling points. *Am J Chin Med.* 1987; 15(3-4):139-146.
- [23] Li YQ, Zhu B, Rong PJ, Ben H, Li YH. Neural mechanism of acupuncture-modulated gastric motility. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(5):709-716.
- [24] Kagitani F, Uchida S, Hotta H. Afferent nerve fibers and acupuncture. *Auton Neurosci.* 2010; 157(1-2):2-8.
- [25] Zhao ZQ. Acupuncture Analgesia. In: Zhuo M (ed.). *Molecular Pain.* Nova York: Springer; 2007. p. 397-411.
- [26] Quiroz-González S, Torres-Castillo S, López-Gómez RE, Estrada IJ. Acupuncture Points and Their Relationship with Multireceptive Fields of Neurons. *J Acupunct Meridian Stud.* 2017; 10(2):81-89.
- [27] Ju Z, Cui H, Guo X, Yang H, He J, Wang K. Molecular mechanisms underlying the effects of acupuncture on neuropathic pain. *Neural Regen Res.* 2013; 8(25):2350-2359.
- [28] Ma SX. Neurobiology of Acupuncture: Toward CAM. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2004; 1(1):41-47.
- [29] Lyu Z, Guo Y, Gong Y, Fan W, Dou B, Li N et al. The role of neuroglial crosstalk and synaptic plasticity-mediated central sensitization in acupuncture analgesia. *Neural Plast.* 2021;2021:8881557.
- [30] Li Z, Zeng F, Yin T, Lan L, Makris N, Jorgenson K et al. Acupuncture modulates the abnormal brainstem activity in migraine without aura patients. *Neuroimage Clin.* 2017; 15:367-375.
- [31] Gao P, Gao XI, Fu T, Xu D, Wen Q. Acupuncture: Emerging evidence for its use as an analgesic (Review). *Exp Ther Med.* 2015; 9(5):1577-1581.
- [32] Hsiang-Tung C. Integrative action of thalamus in the process of acupuncture for analgesia. *Am J Chin Med (Gard City NY).* 1974; 2(1):1-39.
- [33] Li C, Yang J, Park K, Wu H, Hu S, Zhang W et al. Prolonged repeated acupuncture stimulation induces habituation effects in pain-related brain areas: an fMRI study. *PLoS One.* 2014; 9(5):e97502.
- [34] Hsieh JC, Tu CH, Chen FP, Chen MC, Yeh TC, Cheng HC et al. Activation of the hypothalamus characterizes the acupuncture stimulation at the analgesic point in human: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett.* 2001; 307(2):105-108.
- [35] Gong C, Liu W. Advanced research validates classical principles—the neurobiological mechanisms involved in acupuncture for pain management. *Longhua Chin Med.* 2019; 2:16.
- [36] Lin L, Skakavac N, Lin X, Lin D, Borlongan MC, Borlongan CV et al. Acupuncture-Induced Analgesia: The Role of Microglial Inhibition. *Cell Transplant.* 2016; 25(4):621-628.
- [37] Takeshige C, Sato T, Mera T, Hisamitsu T, Fang J. Descending pain inhibitory system involved in acupuncture analgesia. *Brain Res Bull.* 1992; 29(5):617-634.
- [38] Lv Q, Wu F, Gan X, Yang X, Zhou L, Chen J et al. The Involvement of Descending Pain Inhibitory System in Electroacupuncture-Induced Analgesia. *Front Integr Neurosci.* 2019; 13:38.
- [39] Kong JT, Schnyer RN, Johnson KA, Mackey S. Understanding central mechanisms of acupuncture analgesia using dynamic quantitative sensory testing: a review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013; 2013:187182.
- [40] Liu X, Zhu B, Zhang S. Relationship between electroacupuncture analgesia and descending pain inhibitory mechanism of nucleus raphe magnus. *Pain.* 1986; 24(3):383-396.
- [41] Liu X. Inhibiting pain with pain — A basic neuromechanism of acupuncture analgesia. *Chin Sci Bull.* 2001; 46(17):1485-1494.
- [42] Schliessbach J, van der Klift E, Siegenthaler A, Arendt-Nielsen L, Curatolo M, Streitberger K. Does acupuncture needling induce analgesic effects comparable to diffuse noxious inhibitory controls? *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012:785613.
- [43] Fleckenstein J. Acupuncture in the context of diffuse noxious inhibitory control. *Eur J Pain.* 2013; 17(2):141-142.
- [44] Mano H, Seymour B. Pain: a distributed brain information network? *PLoS Biol.* 2015; 13(1):e1002037.
- [45] Kaplan CM, Schrepf A, Vatansever D, Larkin TE, Mawla I, Ichesco E et al. Functional and neurochemical disruptions of brain hub topology in chronic pain. *Pain.* 2019; 160(4):973-983.
- [46] Zheng W, Woo CW, Yao Z, Goldstein P, Atlas LY, Roy M et al. Pain-Evoked Reorganization in Functional Brain Networks. *Cereb Cortex.* 2020; 30(5):2804-2822.
- [47] Zhao Z, Huang T, Tang C, Ni K, Pan X, Yan C et al. Altered resting-state intra- and inter-network functional connectivity in patients with persistent somatoform pain disorder. *PLoS One.* 2017; 12(4):e0176494.
- [48] Santiago MV, Tumilty S, Mącznik A, Mani R. Does Acupuncture Alter Pain-related Functional Connectivity of the Central Nervous System? A Systematic Review. *J Acupunct Meridian Stud.* 2016; 9(4):167-177.
- [49] Scheffold BE, Hsieh CL, Litscher G. Neuroimaging and Neuromonitoring Effects of Electro and Manual Acupuncture on the Central Nervous System: A Literature Review and Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; 2015:641742.
- [50] Ding SS, Hong SH, Wang C, Guo Y, Wang ZK, Xu Y. Acupuncture modulates the neuro-endocrine-immune network. *QJM.* 2014; 107(5):341-345.
- [51] Pyne D, Shenker NG. Demystifying acupuncture. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47(8):1132-1136.
- [52] Chien TJ, Liu CY, Hsu CH. Integrating acupuncture into cancer care. *J Tradit Complement Med.* 2013; 3(4):234-239.
- [53] Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Yin Fan A et al. The National Cancer Institute's Conference on Acupuncture for Symptom Management in Oncology: State of the Science, Evidence, and Research Gaps. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2017; 2017(52):lgx005.
- [54] Zijlstra FJ, van den Berg-de Lange I, Huygen FJ, Klein J. Anti-inflammatory actions of acupuncture. *Mediators Inflamm.* 2003; 12(2):59-69.
- [55] Langevin HM, Churchill DL, Cipolla MJ. Mechanical signaling through connective tissue: a mechanism for the therapeutic effect of acupuncture. *FASEB J.* 2001; 15(12):2275-2282.
- [56] Yao W, Yang H, Yin N, Ding G. Mast cell-nerve cell interaction at acupoint: modeling mechanotransduction pathway induced by acupuncture. *Int J Biol Sci.* 2014; 10(5):511-519.
- [57] Langevin HM, Bouffard NA, Badger GJ, Churchill DL, Howe AK. Subcutaneous tissue fibroblast cytoskeletal remodeling induced by acupuncture: evidence for a mechanotransduction-based mechanism. *J Cell Physiol.* 2006; 207(3):767-774.
- [58] Lin JG, Chen WL. Acupuncture analgesia: a review of its mechanisms of actions. *Am J Chin Med.* 2008; 36(4):635-645.
- [59] Cabýoglu MT, Ergene N, Tan U. The mechanism of acupuncture and clinical applications. *Int J Neurosci.* 2006; 116(2):115-125.
- [60] Harris RE, Zubieta JK, Scott DJ, Napadow V, Gracely RH, Clauw DJ. Traditional Chinese acupuncture and placebo (sham) acupuncture are differentiated by their effects on mu-opioid receptors (MORs). *Neuroimage.* 2009; 47(3):1077-1085.
- [61] Cheng LL, Ding MX, Xiong C, Zhou MY, Qiu ZY, Wang Q. Effects of electroacupuncture of different frequencies on the release profile of endogenous opioid peptides in the central nerve system of goats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012:476457.
- [62] Lee S, Jo DH. Acupuncture for reduction of opioid consumption in chronic pain: A systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(51):e18237.
- [63] Wu SL, Leung AW, Yew DT. Acupuncture for Detoxification in Treatment of Opioid Addiction. *East Asian Arch Psychiatry.* 2016; 26(2):70-76.

- [64] Luo T, Guo Y. Specificity study on concentration of monoamine transmitters at acupoint and effect of acupuncture on its distribution. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2014; 2014:704507.
- [65] Wei Q, Liu Z. Effects of acupuncture on monoamine neurotransmitters in raphe nuclei in obese rats. *J Tradit Chin Med*. 2003; 23(2):147-150.
- [66] Wen G, He X, Lu Y, Xia Y. Effect of Acupuncture on Neurotransmitters/Modulators. In: Xia Y, Cao X, Wu G, Cheng J (eds.). *Acupuncture Therapy for Neurological Diseases*. Berlin, Alemanha: Springer, Berlin, Heidelberg; 2010.
- [67] Lee EJ, Warden S. The effects of acupuncture on serotonin metabolism. *Eur J Integr Med*. 2016; 8(4):355-367.
- [68] Pei P, Liu L, Zhao LP, Qu ZY, Tang CY, Wang LP *et al*. Electroacupuncture exerts an anti-migraine effect via modulation of the 5-HT7 receptor in the conscious rat. *Acupunct Med*. 2019; 37(1):47-54.
- [69] Li A, Zhang Y, Lao L, Xin J, Ren K, Berman BM *et al*. Serotonin receptor 2A/C is involved in electroacupuncture inhibition of pain in an osteoarthritis rat model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011:619650.
- [70] Zhang Y, Li A, Lao L, Xin J, Ren K, Berman BM *et al*. Rostral ventromedial medulla μ , but not κ , opioid receptors are involved in electroacupuncture anti-hyperalgesia in an inflammatory pain rat model. *Brain Res*. 2011; 1395:38-45.
- [71] Wang YQ, Cao XD, Li KY, Wu GC. Relationship between electroacupuncture analgesia and dopamine receptors in nucleus accumbens. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1997; 18(6):494-496.
- [72] Shou Y, Yang Y, Xu MS, Zhao YQ, Ge LB, Zhang BM. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in rats with adjuvant arthritis: involvement of cannabinoid receptor 1 and dopamine receptor subtypes in striatum. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:393460.
- [73] Silva JRT, Silva ML, Prado WA. Analgesia induced by 2-or 100-Hz electroacupuncture in the rat tail-flick test depends on the activation of different descending pain inhibitory mechanisms. *J Pain*. 2011; 12(1):51-60.
- [74] Lee G, Kim W. The Modulatory Effect of Acupuncture on the Activity of Locus Coeruleus Neuronal Cells: A Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2017; 2017:9785345.
- [75] Zhang Y, Zhang RX, Zhang M, Shen XY, Li A, Xin J *et al*. Electroacupuncture inhibition of hyperalgesia in an inflammatory pain rat model: involvement of distinct spinal serotonin and norepinephrine receptor subtypes. *Br J Anaesth*. 2012; 109(2):245-252.
- [76] Tang Q, Jiang Q, Sooranna SR, Lin S, Feng Y, Zhang Q *et al*. Effects of electroacupuncture on pain threshold of laboring rats and the expression of norepinephrine transporter and $\alpha 2$ adrenergic receptor in the central nervous system. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016:9068257.
- [77] Zhu MM, Lin JH, Qing P, Pu L, Chen SL, Lin SJ *et al*. Manual acupuncture relieves microglia-mediated neuroinflammation in a rat model of traumatic brain injury by inhibiting the RhoA/ROCK2 pathway. *Acupunct Med*. 2020; 38(6):426-434.
- [78] Shin JE. Electroacupuncture on visceral hyperalgesia - what is its mechanism? *J Neurogastroenterol Motil*. 2010; 16(3):230-231.
- [79] Kim W, Kim SK, Min BI. Mechanisms of electroacupuncture-induced analgesia on neuropathic pain in animal model. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013; 2013:436913.
- [80] Wang L, Zhang Y, Dai J, Yang J, Gang S. Electroacupuncture (EA) modulates the expression of NMDA receptors in primary sensory neurons in relation to hyperalgesia in rats. *Brain Res*. 2006; 1120(1):46-53.
- [81] Wang J, Gao Y, Chen S, Duanmu C, Zhang J, Feng X *et al*. The Effect of Repeated Electroacupuncture Analgesia on Neurotrophic and Cytokine Factors in Neuropathic Pain Rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016:8403064.
- [82] Liu QY, Xu LC, Yi M. Anti-nociceptive mechanisms of electroacupuncture in inflammatory pain. *AME Med J*. 2017; 2:82.
- [83] MacDonald IJ, Chen YH. The Endocannabinoid System Contributes to Electroacupuncture Analgesia. *Front Neurosci*. 2021; 14:5942191453.
- [84] Wang Q, Peng Y, Chen S, Gou X, Hu B, Du J, Lu Y, Xiong L. Pretreatment with electroacupuncture induces rapid tolerance to focal cerebral ischemia through regulation of endocannabinoid system. *Stroke*. 2009; 40(6):2157-2164.
- [85] Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE *et al*. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012; 172(19):1444-1453.
- [86] Hinman RS, McCrory P, Pirotta M, Relf I, Forbes A, Crossley KM *et al*. Acupuncture for chronic knee pain: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014; 312(13):1313-1322.
- [87] Vas J, Aranda JM, Modesto M, Benítez-Parejo N, Herrera A, Martínez-Barquín DM *et al*. Acupuncture in patients with acute low back pain: a multicentre randomised controlled clinical trial. *Pain*. 2012; 153(9):1883-1889.
- [88] Meng X, Xu S, Lao L. Clinical acupuncture research in the West. *Front Med*. 2011; 5(2):134-140.
- [89] Han JS. Acupuncture analgesia: areas of consensus and controversy. *Pain*. 2011; 152(3):S41-S48.
- [90] Liu W, Cohen L. Overcoming barriers for clinical research of acupuncture. *Med Acupunct*. 2020; 32(6):348-351.
- [91] Zia FZ, Olaku O, Bao T, Berger A, Deng G, Yin Fan A *et al*. The National Cancer Institute's conference on acupuncture for symptom management in oncology: state of the science, evidence, and research gaps. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2017; 2017(52):68-73.